Aus dem Königlichen hygienischen Institut zu Königsberg i. Pr.
Direktor: Professor Dr. Kißkalt.

Über die Bedeutung der Blutuntersuchungen und über Spätlähmungen bei Bleiintoxikation.

AUG 27 1921

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie

der medizinischen Fakultät an der Königlichen Albertus-Universität
zu Königsberg i. Pr.

Vorgelegt von
Leo Münz.

BRESLAU 1916.
Druck von Th. Schatzky G. m. b. H., Neue Graupenstraße 5.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Königsberg i. Pr.

Referent: Professor Dr. Kißkalt.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/uberdiebedeutung0000leom

Literatur-Verzeichnis.

1. Schmidt: Zentralblatt für Gewerbehygiene, 1914, II. Bd., S. 8.
   Rambousek: ebenda, S. 87 ff.; S. 121 ff.
   Schoenfeld: ebenda, S. 243.
2. Schmidt: Archiv f. Hygiene, 1907, Bd. 63, S. 1 ff.
3. Brezina und Engling: Wiener Arbeiten auf dem Gebiete der sozialen Medizin, II. Heft, 1912, S. 29.
   Goetzl: ebenda, S. 52 ff.
4. — Wiener Arbeiten, I. Heft, 1910, S. 21.
5. Maly: Jahresbericht 1905.
6. Rambousek: Concordia, 1909, S. 404 und S. 433.
7. Liebermann: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1912, S. 462.
   Schaeffer: ebenda, S. 1872.
   Orbán: ebenda, S. 2079.
8. Rambousek: Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, 1910, Bd. 7, S. 686.
9. Teleky: Vierzehnter Internationaler Hygiene-Kongreß, Berlin 1907, S. 748.
10. Sprengel: Versuch einer pragmatischen Geschichte der Arzneikunde, III. Bd. 1827 zu Halle, 3. Aufl.
11. Grotjahn: Soziale Pathologie, S. 222.
12. Kißkalt: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1914, S. 507.

Die für die Bleivergiftung charakteristische Kombination der Symptome von Darmkoliken und Gliederlähmungen ist in der medizinischen Literatur schon lange bekannt; die Aetiologie dieser Erscheinungen und ihr Zusammenhang mit der Bleiintoxikation ist allerdings erst in neuerer Zeit festgestellt worden. Sprengel bringt in seiner pragmatischen Geschichte der Arzneikunde (1827 zu Halle in 3. Auflage erschienen) einige interessante Notizen über die Beobachtungen der Bleikrankheit. Spuren der Rachialgie oder der Kolik, mit Lähmungen der Gliedmaßen verbunden, sind schon von Paul aus Aegina angegeben worden. Eigentlich bekannt wurde das Uebel erst im 16. Jahrhundert, wo u. a. Kasp. Hoffmann, Professor zu Frankfurt a. O. und kurfürstlicher Leibarzt, drei Fälle dieses Uebels behandelte. Houllier sagt in „De morbis internis“ p. 444, die Verbindung der Kolik mit Lähmungen sei in neueren Zeiten sehr selten und komme nur bei den Briten vor. Aber seit dem Jahre 1572 ward die Krankheit in Poitou allgemein; Franz Citesius aus Poitiers gebürtig, Arzt des Kardinals Richelieu, beschrieb sie in einem eigenen Buche „De novo apud Pictones dolore colico bilioso“. Paris 1639. Er leitet sie von sauren Trauben und jungem Weine, aber auch von Erkältungen her, denn sie sei erst häufiger geworden, seitdem das Tragen der Pelze aus der Mode gekommen ist. Außer gelinden abführenden Mitteln sei Opium zu empfehlen. Thom. Erastus beschäftigt sich besonders mit der Theorie der Lähmungen und ihrer Behandlung. (De nova medicina Paracels. P. 4. p. 100.) Exaktere wissenschaftliche Studien stammen aus dem

Anfange des 19. Jahrhunderts, und Tanquerel war wohl der Erste, der um das Jahr 1840 in einer größeren Monographie zusammenhängend und streng sachlich die Erkrankung in ihren klinischen Erscheinungen und Ursachen beschrieb.

Heute — im Zeitalter der hochentwickelten Industrie — steht die Frage der Bleiintoxikation im Mittelpunkte der sozialen Fürsorge. Nachdem die furchtbar grassierenden Quecksilberintoxikationen niedergekämpft sind durch heroische Maßnahmen, die in dem vollkommenen Verbote des Quecksilbergebrauches in vielen Fabrikationsstätten, wie z. B. in den Spiegelfabriken gipfelten, ist es die Bleiintoxikation, die einerseits durch ihr häufiges Auftreten, andererseits durch die Schwere ihrer Erscheinungen in vielen Industriezweigen lähmend wirkt. Auch hier suchte der Gesetzgeber Abhilfe zu schaffen. England hat schon im Jahre 1864 Maßregeln in dieser Hinsicht getroffen. Heute bestehen in fast allen Staaten gesetzliche Bestimmungen zum Schutze der Arbeiterschaft in den durch Blei gefährdeten Betrieben. Diese bedingen neben der möglichsten Fernhaltung des schädlichen Agens eine ärztliche Ueberwachung der Arbeiter; die durchgreifendste Maßnahme — das Verbot der Verarbeitung von schädlichen Bleiverbindungen — ist aus praktischen Gründen zurzeit nicht durchführbar. Obwohl nun seit Inkrafttreten des Bleigesetzes in allen Statistiken eine Abnahme der Bleivergiftungen ersichtlich ist, so ist doch die Zahl der Bleikranken, die ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt, noch immer sehr groß. Eine Statistik, die Teleky auf Grund des Materials vom Verbande der Wiener Genossenschaftskrankenkassen und der Allgemeinen Arbeiter- und Unterstützungskrankenkasse in Wien von 1902—1906 aufstellte (s. Literaturangabe Nr. 9), besagt folgendes: Bei einem durchschnittlichen Mitgliederbestande von 204184 Personen kamen jährlich etwa 710 Erkrankungen durch mineralische Vergiftungen vor, die Arbeitsunfähigkeit bedingten. Diese Erkrankungen beruhen mit Ausnahme von 10—20 Fällen alle auf gewerblicher Bleiintoxikation. Zwei Momente sind es wohl vor

allem, die für die Ausbreitung dieser Intoxikation verantwortlich sind. Zum ersten ist die Verwendung von Blei nicht auf einige wenige Berufe beschränkt, sondern in den verschiedensten Gebieten gewerblicher Betätigung spielt der Gebrauch von Blei eine wichtige Rolle; zum zweiten sind bereits äußerst geringe Mengen des Stoffes, die chronisch dem Organismus einverleibt werden, imstande, das Bild der Bleiintoxikation hervorzurufen. Bei der überreichen Gelegenheit der Bleizufuhr in den Organismus muß es eigentlich Wunder nehmen, daß die Zahl der Erkrankungen eine relativ beschränkte ist und bleibt. Zur Erklärung dieses elektiven Befallenwerdens muß noch ein Moment herangezogen werden, und das ist die individuelle Disposition, die Empfindlichkeit und Reaktion des Einzelorganismus auf Blei, die beim Menschen wie beim Versuchstiere stark schwankt und von Kißkalt auf eine bestimmte Ursache zurückgeführt werden konnte. In dieser Situation ist es nun erforderlich, daß die ärztliche Wirksamkeit dahin zielt, die disponierten Individuen, die Bleiempfindlichen in einem Frühstadium der Erkrankung herauszufinden und möglichst aus den besonders gefährlichen Betrieben zu eliminieren. So bedeutsam nun die exakte Diagnose der Intoxikation ist, so wenig sicher ist die klare Erkennung auf Grund klinischer Symptome. Schmidt sagt (s. Literaturangabe Nr. 1): „Der Bleisaum ist nur in einer Reihe von Fällen vorhanden, das sog. „Bleikolorit“ ist mehr dem subjektiven Empfinden überlassen, Leibschmerzen und rheumatische Beschwerden sind ebenfalls keine objektiven Symptome.“ Der ausgebildete klinische Symptomenkomplex aber, der eine sichere Diagnose zuläßt, stellt ein bereits weit vorgeschrittenes Stadium der Erkrankung dar, in dem Heilung schwer zu erreichen ist.

I. Untersuchungen und Befunde der Autoren über Blutveränderungen bei Bleiintoxikation.

Die Bemühungen der Aerzteschaft zielten nun dahin, eine Frühdiagnose der Bleivergiftung zu ermöglichen. Und dieses Streben führte natürlich zu einer gründlichen Durchforschung des ganzen Krankheitsbildes. Es ist vornehmlich das Verdienst von Grawitz, die Aufmerksamkeit der Fachwelt auf die Mitbeteiligung des Blutes an der Erkrankung gelenkt zu haben. Und gerade die Veränderungen des Blutes stehen jetzt im Mittelpunkte des Interesses und im Vordergrunde wissenschaftlicher Forschung. Grawitz fand, wie er in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (1899 Nr. 44) und in der Berliner Klinischen Wochenschrift (Nr. 9 1900) mitteilt, in mit Methylenblau gefärbten Blutausstrichen von Bleikranken eine Veränderung der roten Blutkörperchen, wie sie sonst nur beschrieben wurde bei Malaria, perniciöser Anämie, Sepsis, Darmfäulnis und Krebskachexie: nämlich die Einlagerung verschieden zahlreicher kleinerer und größerer Granula, die sich mit basischen Farbstoffen leicht tingieren (Ehrlichs basophile Körnelung). Seine Untersuchungsergebnisse wurden bald auch von anderen Forschern bestätigt. Frey war es als Erster, der darauf hinwies, das pathologische Blutbild zu einer Frühdiagnostik der Bleiintoxikation zu benutzen. In der Folge gelang es nun Sabrazès und Grawitz auch experimentell, das pathologische Blutbild zu erzeugen, indem sie Tieren teils per os, teils subkutan Bleisalze applizierten. Während diese Untersucher aber große Dosen gebrauchten, hat Schmidt (Archiv für Hygiene, 1907, Bd. 63 S. 1 ff.) besonderen Wert darauf gelegt, mit möglichst kleinen den Verhältnissen bei menschlicher Intoxikation mehr angepaßten Dosen zu arbeiten. Bei seinen Experimenten konnte er bei Verfütterung von 5 mg täglich pro kg Kaninchen nach 14 Tagen und bei subkutaner Einverleibung von 2,5 mg pro kg nach 10 Tagen das typische Blutbild erzeugen. Bleimengen von 0,25 mg pro kg Kaninchen subkutan und per os blieben auch bei täglicher

Verabreichung nach 3½ resp. 3 Monaten ohne Wirkung. Bei einmaliger subkutaner Einverleibung von 50 mg. pro kg traten nur in einem Falle basophil gekörnte Blutkörperchen nach 9 Tagen auf. Schmidt hat auch, wie er zuletzt im Zentralblatt für Gewerbehygiene, 1914 II. Bd. S. 8 ff. berichtet, Blutuntersuchungen bei einer großen Anzahl von mit Blei beschäftigten Personen (546) vorgenommen und die Ergebnisse dieser Untersuchungen verglichen mit den Untersuchungsresultaten von 110 Personen, die niemals in ihrem Berufe mit Blei in Berührung kamen. Von der ersten Gruppe zeigten sowohl die klinisch als Bleiintoxikation sicher gestellten Fälle, als auch zahlreiche andere über 100 basophil gekörnte Blutkörperchen in einer Million Erythrozyten, von der zweiten Gruppe fanden sich nur zwei mit diesem Ergebnis, von denen der eine Malaria, der andere soeben eine Sepsis überstanden hatte. Schmidt betrachtet den Befund von über 100 basophil gekörnten Blutkörperchen in einer Million als Stütze für die Diagnose der Bleivergiftung und hat auf dieser Basis eine Methode für die Erkennung des beginnenden Saturnismus aufgebaut, die von ihm auch praktisch zu gewerbehygienischen Zwecken verwendet worden ist. Brezina und Engling (Wiener Arbeiten, 1912, II. Heft S. 29) haben ihre Untersuchungen so modifiziert, daß bei subkutaner Einverleibung des Bleies eine einmalige Verabreichung zur Erzeugung der Vergiftung genügte. Da die Erscheinungen längere Zeit erhalten werden konnten, glaubten sie, die Erscheinungen als die der chronischen Bleivergiftung auffassen zu können. Sie wählten nur Tiere aus, bei denen sie ein ganz normales Blutbild fanden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in feuchten Stallungen gehaltene Meerschweinchen recht häufig ein Blutbild mit in toto basophil gefärbten Blutkörperchen aufwiesen, niemals kamen aber basophil granulierte Erythrozyten im Blute unbehandelter Meerschweinchen vor. Bei Applikation von 0,1 g Bleikarbonat traten am 6. Tage reichlich basophile Erythrozyten und reichlich solche mit basophilen Granulationen auf, die nach 4 Wochen wieder aus dem Blute geschwunden waren. Größere Dosen wie

0,8 g führten schon am 4. Tage zum Auftreten der charakteristischen Blutzellen. Sogar bei einmaliger Applikation von 0,2 g Bleikarbonat waren vorübergehend durch einige Tage vereinzelt granulierte Erythrozyten nachweisbar. Auch mit anderen Bleiarten, wie Bleiglätte, Bleistaub, Bleisulfat und Bleisulfid konnte die charakteristische Blutveränderung hervorgerufen werden, was gegen ihre Ungiftigkeit sprach; am stärksten war die Wirkung des Bleikarbonates. Außerdem suchten sie zu eruieren, auf welchem Wege das Blei in den Körper aufgenommen werden kann. Welche Rolle dem Respirationstraktus zukommt, konnten sie nicht feststellen, da sie in dem Blute eines tracheotomierten Hundes, dem während 5 Monaten zunächst 0,005, dann 0,01 und schließlich 0,05 g Bleikarbonat zweimal wöchentlich in die Lunge geblasen wurde, keine Veränderung fanden, und dieser dann einging. Die Resorptionsbedingungen durch die Haut und den Darmtraktus liegen so, daß durch die Haut das Bleisulfat ebenso schnell aufgenommen wird, wie das Bleikarbonat, daß bei Applikation per os Bleikarbonat, Bleisulfid und metallischer Bleistaub nach 6 Tagen, Bleisulfat erst nach 16 Tagen ihre Wirkung im Blutbilde zeigten.

Die Auffassung, daß das Auftreten basophil gekörnter Erythrozyten ein spezifisches Initialsymptom der Bleiintoxikation sei, erwies sich alsbald irrig. Schon auf dem Berliner Hygienekongreß wurde die Frage betr. der Spezifität der granulierten Blutkörperchen aufgerollt; und Rambousek kommt in einem Artikel „Beitrag zur Pathologie der Bleivergiftung“ (Concordia, 1909 S. 404) auf Grund der Arbeiten von Galperin (Bonn 1908), von Trautmann (Münch. Med. Wochenschrift 1909, S. 1371) und der Arbeiten von anderen Autoren zu dem Schlusse, daß das Auftreten der granulierten Erythrozyten kein spezifisches Merkmal der Bleivergiftung ist. Auch Biondi hat nach dem Berichte Rambouseks (Concordia 09, S. 433) diese Ansicht verfochten. Auf dem II. italienischen Kongreß für Gewerbekrankheiten in Florenz im Mai 1909 hielt Biondi ein umfassendes

Referat über die Erkennung der Bleivergiftung aus dem Blutbilde von Bleikranken. Biondi sprach der Erscheinung der basophilen Granulation der roten Blutkörperchen die Spezifität für die Bleivergiftung ab. Seine Untersuchungen hätten, so gibt er an, das Resultat gezeitigt, daß die basophil gekörnten roten Blutkörperchen nur im allgemeinen ein Zeichen hochgradiger Anämie seien und daß sie nicht die Aeußerung degenerativer, sondern vielmehr ein Zeichen regenerativer Prozesse im Blute seien. Diese Beobachtungen wurden auch von Coselos (Bleivergiftung von Buchdruckern in Triest) bestätigt. Unter diesen Umständen begann man nun nach anderen Erkennungszeichen für den Saturnismus speziell im Blute wiederum zu suchen. Rambousek trachtete, wie er selbst sagt, bei einer Reihe von Tierversuchen neue Tatsachen zu finden, die für die Diagnostik verwertbar seien. Er untersuchte die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegen hämolytische Agentien bei chronisch bleivergifteten Tieren. Die Resistenz der roten Blutkörperchen wurde stets wiederholt vor der Vergiftung der normalen Tiere und dann wiederholt während des Verlaufes der Vergiftung geprüft. Er verwendete eine 10%ige Aufschwemmung, der vorher mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung. Geprüft wurde die Resistenz gegen hypotonische Lösungen durch Hinzufügen von destilliertem Wasser, ferner die Resistenz gegen verdünnte Lauge und gegen stark verdünnte Saponinlösung. In allen Fällen zeigte sich bei den bleivergifteten Tieren eine mehr oder minder intensive Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen gegen Lauge und Saponin; die Widerstandsfähigkeit gegen hypotonische Lösungen erschien aber erhöht. Während die Hämolyse bei den normalen Tieren bei Zusatz von 10% Zehntel Normalnatronlauge zu der Blutkörperchenaufschwemmung eintrat, kam nach der Vergiftung die Hämolyse schon bei einem 4%igen Zusatz von Zehntel Normalnatronlauge zustande. Die Resistenz gegen Saponinlösungen war bis auf das Doppelte und Dreifache herabgesetzt. Romd-

somes weist darauf hin, daß Cholestearin die hämolytische Wirkung des Saponins aufhebe und so eine Schutzwirkung entfalten kann. Das in der äußeren Hülle enthaltene Cholestearin ist also imstande, das Blutkörperchen bis zu einem gewissen Grade zu schützen, durch Blei soll nun der durch das Cholestearin bedingte Schutz herabgesetzt werden. In der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 1912, S. 2079 teilt Orban aus dem Hygienischen Institute zu Budapest zwei Versuche mit, die er an mit Blei vergifteten Kaninchen nach der Liebermannschen Methode ausgeführt hat. Tier I erhielt intravenös Bleiacetat injiziert, und zwar vom 1. bis 5. Tage ansteigend, von 0,02 bis 0,06 g, dann mit Ausnahme des 9., 13., 18., 22., 24. und 25. Versuchstages immer 0,1 g täglich. Die Resistenz gegen hypotonische Lösungen nahm stetig zu. Der sog. Resistenzquotient (vgl. darüber S. 17) betrug

in den ersten 9 Tagen 0,
am 11. Tage war er 1,
am 20. Tage 5,3,
dann fiel er am 22. Tage auf 1,6,
am 23. Tage war er 2,11,
am 24. Tage stieg er wieder auf 7,25,

am 25. Tage war er unendlich groß, am 26. Tage trat der Exitus ein. Beim zweiten Kaninchen wurde die Bleiapplikation nur bis zum 15. Versuchstage fortgesetzt, und zwar in gleicher Menge wie bei Tier I. Der Resistenzquotient betrug am 16. Tage 3 und sinkt dann allmählich nach Aufhören der Bleidarreichung auf 0. Orban verzeichnet beim ersten Versuchstiere den plötzlichen Absturz des Resistenzquotienten am 22. Tage von 5,3 auf 1,66 und den Aufstieg dann wiederum am 24. Tage auf 7,25 ohne eineAenderung der Bleiapplikation als merkwürdige Erscheinung und gibt keine Erklärung zu diesem Vorgange. Wir werden weiter unten noch auf diese Erscheinung zu sprechen kommen und verweisen betr. der eventuellen Deutung dieses Resistenzwechsels auf die S. 26 im Ergebnis 2 dargelegten Auseinandersetzungen.

II. Eigene Untersuchungen.

Die Veranlassung zu unseren Untersuchungen gaben die interessanten Befunde über die Blutveränderungen, die Kißkalt in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1914, S. 507 mitteilt. Bei mit Blei vergifteten Kaninchen fielen die Erscheinungen im Blute, die Resistenzverschiebungen der Blutkörperchen auffallend, wie er sagt, mit dem Eintreten und Aufhören der Verstopfung zusammen, so daß, wenn wieder mehr Kot ausgeschieden wird, das Blutbild wie am Anfange war. Kißkalt glaubte also eine Parallele zwischen den Erscheinungen des Darmes und den Vorgängen im Blute beobachten zu können. Unsere Untersuchungen machten es sich nun zur Aufgabe, die Veränderungen im Blute, nämlich die Granulierung der Erythrozyten sowie die Resistenzverschiebungen gegenüber hypotonischen Lösungen und gegenüber Natronlauge und Saponin, möglichst genau zu kontrollieren und quantitativ zu bestimmen und die Ergebnisse mit den klinisch hervortretenden Symptomen seitens der übrigen Organe, besonders des Darmtraktus, im Zusammenhange zu betrachten.

a) Methode.

Wir stellten unsere Untersuchungen an vier Kaninchen an. Diese erhielten per os Blei, und zwar täglich 60 mg Pb. pro kg Körpergewicht. Das Blei wurde in der Form von Bleiacetat verabreicht. Ein Gramm Blei ist enthalten in ungefähr 1,8 g Bleiacetat. Es wurde nun eine Lösung hergestellt, indem wir auf 1000 ccm gekochten destillierten Wassers 18 g Bleiacetat gaben. In 1 ccm der Lösung ist also dann enthalten 18 mg Bleiacetat, und diese Menge entspricht 10 mg Blei. Soll z. B. einem Tiere 90 mg Blei gegeben werden, so nimmt man 9 ccm der Lösung. Die Flüssigkeit wurde mit Gerstenschrot zu einem Teige gemischt; da auch Rübenschnitzel in den Teig gemengt wurden, fraßen die Tiere alles auf, erst dann bekamen sie noch Hafer als weitere Nahrung.

Zur Beobachtung der Granulierung der roten Blutkörperchen wurden bei jeder Untersuchung von jedem Tiere zwei Blutausstriche hergestellt. Nachdem sie lufttrocken waren, wurden sie eine halbe Stunde in Methylalkohol fixiert und dann nach Giemsa gefärbt. Es erwies sich als praktisch, die mikroskopische Untersuchung bei Gaslicht vorzunehmen. In jedem Präparate wurden 1000 Erythrozyten durchmustert, und die Zahl der basophil granulierten roten Blutkörperchen bestimmt. Die Zählung des einen Ausstriches war eine Kontrolle für die Austarierung des anderen Ausstriches.

Zu den Resistenzuntersuchungen wurde eine 10%ige Aufschwemmung von roten Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Aus der lateralen Ohrvene wurde 1 ccm Blut entnommen, dieses wurde durch Schütteln defibriniert. Die Blutkörperchen wurden dann in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, darauf abzentrifugiert und mit frischer Kochsalzlösung gewaschen. Dieser Prozeß wiederholte sich, bis die Waschflüssigkeit vollkommen ungefärbt war. Das Zentrifugat wird dann endgültig in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung emulgiert.

Die Resistenzbestimmungen gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung wurden im wesentlichen nach der Liebermannschen Methode in der Modifikation seines Assistenten Orban (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1912, S. 2079) ausgeführt. Da erfahrungsgemäß bei der Bleiintoxikation eine Erhöhung der Resistenz gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung eintritt, benutzt man zur Messung der Veränderungen eine so konzentrierte Lösung, bei der das Blut des Tieres vor der Vergiftung eine fast vollständige Hämolyse zeigt. Bei unseren Tieren stellte sich eine 0,3%ige NaCl-Lösung als zweckentsprechend heraus. In einem Reagensglas wurden zu 1 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung 5 ccm der Kochsalzlösung gebracht, nach 5 Minuten schaltet man durch Hinzufügen von 5 ccm einer 1,5%igen Kochsalzlösung die Einwirkung der hypotonischen Lösung aus, da nach der Vermischung eine physiologische Kochsalzlösung resultiert. Man

schüttelt gut durch und zentrifugiert scharf ab. Man erhält dann eine mehr oder minder gefärbte Lösungsflüssigkeit, in der das Hämoglobin der durch das zuerst hinzugefügte einwirkende Reagens zersprengten Erythrozyten enthalten ist, und als Bodensatz (Zentrifugat) die restierenden roten Blutkörperchen. Es handelt sich nun darum, das Verhältnis der erhaltenen Erythrozyten zu den gelösten Erythrozyten zu bestimmen. Dieses geschieht am einfachsten auf kolorimetrischem Wege.

Das Zentrifugat wird durch etwa 5—6 ccm destillierten Wassers ebenfalls zur Lösung gebracht. Der Kürze halber bezeichnen wir diese Lösung als Zentrifugatlösung zur Unterscheidung von der ersten Lösungsflüssigkeit, die wir Primärlösung nennen wollen. Wir bringen nun jede Lösung in einen kleinen Meßzylinder von ca. 15 ccm, die einander vollkommen gleichen müssen. Die Zentrifugatlösung wird nun durch Hinzufügen von destilliertem Wasser auf die gleiche Höhe wie die Primärlösung gebracht und gut durchgeschüttelt. Von beiden Lösungen gießt man alles bis auf 1 ccm (man kann auch von ½ oder 2 ccm ausgehen, wie es gerade bei der Einzeluntersuchung dienlich ist) in ein sauberes Reagensglas. Das Abgegossene wird zu etwaigen Nachuntersuchungen verwendet. Beide Meßzylinder werden über ein weißes Papier gehalten, und nun wird die stärker gefärbte Lösung mit destilliertem Wasser unter Umschütteln solange verdünnt, bis von oben betrachtet Farbengleichheit eintritt. Der Stand der Flüssigkeit wird nun bestimmt. War die Primärflüssigkeit stärker gefärbt, so kommt der Anfangsstand in den Zähler, der Stand nach Farbengleichheit in den Nenner; ist die Zentrifugatflüssigkeit von stärkerer Farbe, so ist es umgekehrt. Der sich ergebende Bruch ist der von Liebermann so benannte Resistenzquotient. Wir rechneten den Resistenzquotienten auf Prozente um, wodurch das Bild übersichtlicher wird. Erhielten wir einen Resistenzquotienten zum Beispiel von ⅓, so ergibt folgende Rechnung das Prozentverhältnis: 100 wird durch die Summe von Zähler und Nenner dividiert und das Resultat mit dem Zähler multipliziert; also 100 : 4 = 25,

es bleiben erhalten 1 × 25 rote Blutkörperchen. Ist der Resistenzquotient 3/1, so sind 3 × 25 Erythrozyten erhalten.

Zu den Resistenzbestimmungen gegen Saponin und Natronlauge wurden Methoden ausgearbeitet, die Parallelen darstellen zu der Liebermannschen Untersuchungsform für die Widerstandsbestimmung gegen hypotonische Kochsalzlösungen. Die Resistenz gegen Saponin und Natronlauge wird bei der Bleiintoxikation vermindert, deshalb stellten wir die Versuche so an, daß die verwendeten Konzentrationen bei der festgesetzten Einwirkungszeit eben nur eine Hämolyse im Blute der noch normalen Tiere hervorriefen.

Zu 1 ccm der Blutkörperchenemulsion wird 0,1 ccm einer $\frac{n}{50}$ Natronlauge getan. Nach 10 Minuten werden 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt und zentrifugiert. Die kolorimetrische Berechnung wie oben.

Als Saponinlösung wurde eine $^1/_{10}\%$ige benutzt. Der Versuch ging so von statten, daß zu 1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung 0,1 ccm Saponinlösung zugesetzt wurde. Nach 5 Minuten verdünnten wir mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung, daran schlossen wir sofort das Zentrifugieren an. Kolorimetrie siehe oben.

Bei verschiedenen Versuchen konnten wir feststellen, daß beide Lösungen nach einer Verdünnung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung auch in einer Stunde nur noch minimal ihre ursprüngliche Wirkung veränderten, im Gegensatz zu den nicht verdünnten Lösungen. Aber auch dieses Minimum ist dadurch ziemlich ausgeschaltet, daß wir stets sofort das Zentrifugieren und die kolorimetrische Berechnung vornahmen.

Der Kot und der Urin der Tiere wurde täglich gewogen resp. gemessen. Die Wägung der Tiere wurde bei jeder Untersuchung vorgenommen, und die Bleiapplikation wurde stets dem neuen Gewichtsbefunde angepaßt.

b) Versuchsprotokolle.

Die in den Tabellen unter NaCl-, NaOH- und Saponinlösung angegebenen Zahlen bedeuten den Prozentsatz der roten Blutkörperchen, die nach Einwirkung der verschiedenen Agentien erhalten geblieben sind; die Daten, die in der Rubrik der granulierten Erythrozyten stehen, beziehen sich auf den Durchschnittsbefund in 1000 durchmusterten Blutkörperchen.

Tier 1.

Tag	Körpergewicht in gr	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul. Blutkörperchen	Kot in gr	Urin in ccm	Bemerkungen
18. 6.	1200	0	6,25	93,8	100	0	7	0	Letzter Vorversuch
19. 6.		70					7,5	10	
20. 6.		„					6,5	50	
21. 6.		„					5	30	
22. 6.	1150	„	6,25	92,4	90,9	0	2	30	
23. 6.		60					1	0	
24. 6.		„					0,75	50	
25. 6.	1150	„	6,6	92,4	90	0	9	0	
26. 6.		„					11	30	
27. 6.		„					0,75	0	
28. 6.		„					30	30	
29. 6.	1125	„	6,6	93,1	92	0	3	0	Neue Saponin-Lösung
30. 6.		„					0	30	
1. 7.		„					3,5	0	
2. 7.	1080	„	7,7	92,6	85,8	0	9	30	
3. 7.		„					13	0	
4. 7.		„					4	30	
5. 7.		„					14	10	
6. 7.	1150	„	10	92,4	86,45	0	9	0	
7. 7.		„					4	30	
8. 7.		„					3	0	
9. 7.	1170	„	7,7	92,1	91,3	1,5	5,5	0	Zur Beschleunigung der Vergiftung doppeltes Quantum
10. 7.		120					14	50	
11. 7.		„					3	0	
12. 7.		„					3	0	
13. 7.	1140	60	8	88,9	87,5	1	18	0	
14. 7.		„					6	60	
15. 7.	1120	Exitus. Sektionsbefund: Pneumonie der rechten Lunge, wenig Fett, Farbe desselben nicht auffallend.							

Das Gewicht des Tieres schwankt zwischen 1200 g und 1080 g. Am Anfange der Versuche wog das Tier 1200, am Ende derselben 1120 g. Das niedrigste Gewicht von 1080 g ist am 14. Versuchstage vorhanden. Die Kotmengen wechseln ohne bestimmten Typ. Am 21. Versuchstage finden sich granulierte Erythrozyten, und zwar 1,5 auf 1000 Blutkörperchen, vier Tage später finden wir einen granulierten Erythrozyten auf 1000. Die Resistenzveränderungen bewegen sich in so engen Grenzen, daß wir von einer Einwirkung des Bleies auf diese Verhältnisse bei unserm Tiere füglich nicht sprechen können. Zum Beispiel sind bei dem Versuche über die Widerstandsverschiebung gegenüber der hypotonischen Kochsalzlösung beim Vorversuche 6,25%, 14 Tage später am 2. 7. 7,7%, am 6. 7. 10% und bei der letzten Untersuchung am 13. 7. wiederum nur 8% der roten Blutkörperchen erhalten geblieben. Im Gegensatz zu diesen minimalen Schwankungen haben andere Autoren Resultate erzielt, die direkt kraß in ihrer Eindeutigkeit von unseren Beobachtungen abstechen. Bei den Versuchen Orbans stieg die Prozentzahl der erhalten gebliebenen Erythrozyten von 0 auf 50 bis zum 11. Tage und am 25. Tage war bereits 100 erreicht. Kißkalt fand, daß sich der Liebermannsche Resistenzquotient von 3,1 am 28. 4. auf 9,8 am 3. 5. hob und dann wiederum bis zum 19. 5. auf 2,4 sank (s. Literaturangabe Nr. 12). Auch die Resultate, die wir bei den Untersuchungen gegenüber Natronlauge und Saponin hatten, waren während der ganzen Zeit so wenig untereinander different, daß die Wirkung des Bleies hier ebenfalls höchstens nur in angedeutetem Grade zum Ausdrucke kam.

Tier 2.

Tag	Körpergewicht in gr	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul. Blutkörperchen	Kot in gr	Urin in ccm	Bemerkungen
18. 6.	2170	0	9,09	95,2	90,9	0	11	60	Vorversuch.
19. 6.		130					3	10	
20. 6.		„					1	11	
21. 6.		„					12	130	
22. 6.	2270	„	9,09	95,3	91	0	23	70	
23. 6.		135					33	0	
24. 6.		„					6	0	
25. 6.	2080	„	9,1	95	90,9	0	10	0	
26. 6.		130					22	180	
27. 6.		„					13	30	
28. 6.		„					7	0	
29. 6.	2150	„	8,3	92,5	89	0	12,5	120	{ Neue Saponin-Lösung.
30. 6.		„					35	0	
1. 7.		„					33	0	
2. 7.	2270	„	10,6	89,3	86	0	40	60	
3. 7.		135					13	0	
4. 7.		„					2	0	
5. 7.		„					14	200	
6. 7.	1850	„	12,3	88,8	84,7	2	5,5	0	
7. 7.		110					7	60	
8. 7.		„					5,5	100	
9. 7.	1750	„	15,6	88,5	85	2,5	14	70	
10. 7.		100					3,5	95	{ Starke Dyspnöe
11. 7.		„					9	0	
12. 7.		„					52	180	
13. 7.	1700	„	20	86,45	83,5	1	11	80	
14. 7.	1650	Exitus. Sektionsbefund: Pneumonie, wenig Fett.							

Anfangsgewicht am 19. 6. 2170 g, steigt dann auf 2260 und fällt mit Ausnahme einer Gewichtsvermehrung vom 25. 6. bis zum 2. 7. steil auf 1700 g am 13. 7. Mit der Verminderung des Gewichtes sinkt auch die Kotmenge. Das Sinken der Kotmenge ist, da es sich kombiniert mit einem Gewichtsabfall, auf eine Verminderung der Nahrungsaufnahme zurückzuführen und nicht durch Er-

scheinungen von Seiten des Darmtraktus zu erklären; eine Obstipation konnte nicht beobachtet werden. Diese Angabe gilt auch für die anderen Versuchstiere. In dem Zustand des niedrigsten Körpergewichts finden sich die granulierten Erythrozyten. Resistenzveränderungen unerheblich, wie bei Tier I.

Tier 3.

Tag	Körpergewicht in g	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul. Blutkörperchen	Kot in g	Urin in ccm	Bemerkungen
18. 6. 1914	2070	0	10	92,4	90	0	30	50	Vorversuch.
19. 6.		120					12	0	
20. 6.		„					50	95	
21. 6.		„					15	0	
22. 6.	2230	„	10	92,4	90	0	4	0	
23. 6.		130					60	70	
24. 6.		„					21	0	
25. 6.	2100	„	10	93	90	0	23	0	
26. 6.		„					6	0	
27. 6.		„					7,5	240	
28. 6.		„					7,5	0	
29. 6.	2030	„	8,3	92	89	0	6,5	0	Neue Saponin-Lösung
30. 6.		120					19	0	
1. 7.		„					36	170	
2. 7.	1900	„	11,1	92	90	0	5	0	
3. 7.		„					14	0	
4. 7.		„					12	0	
5. 7.		„					6	150	
6. 7.	1900	„	15,4	87,5	83,5	4	16	0	
7. 7.		180					5,5	190	
8. 7.		„					2,5	0	Zur Beschleunigung der Vergiftung verstärktes Quantum.
9. 7.	1800	„	10	87,2	83,5	3	12,5	50	
10. 7.		„					11	0	
11. 7.		„					7,5	0	
12. 7.		„					9,5	130	
13. 7.	1800	„	15	87,5	84	14	3,5	110	
14. 7.		110					7,5	60	
15. 7.		„					11	0	

Tag	Körpergewicht in gr	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul. Blutkörperchen	Kot in gr	Urin in ccm	Bemerkungen
16. 7.	1750	110	20	80	81	15	11	0	
17. 7.		„					3,5	70	
18. 7.		„					5,7	0	
19. 7.		„					17	90	
20. 7.	1800	„	18,1	83	84,3	11	6	0	
21. 7.		„					4	0	
22. 7.		„					7,7	0	
23. 7.		„					6,9	0	
24. 7.	1850	„	17	86,3	85	10	6,5	195	
25. 7.		120					21	0	
26. 7.		„					12	0	
27. 7.	1850	„	12,5	87,3	90	7	22,5	0	
28. 7.		„					10,5	80	
29. 7.		„					18,6	0	
30. 7.	1900	„	11,1	91	90	9	4	0	
31. 7.		„					10	0	
1. 8.		„					6	110	
1915	Wegen Kriegsausbruchs Aufgabe des Versuches.								
18. 6.	Das Tier wiegt 3350 gr und verhält sich normal.								
10. 12.	Tier gesund.								

Das Körpergewicht steigt vom 19. 6. bis zum 22. 6. von 2070 auf 2230 g, dann fällt es ziemlich steil auf 1750 g am 16. 7. und steigt dann wiederum auf 1900 g bis zum 30. 7. Den entgegengesetzten Verlauf nehmen die Zahlenverhältnisse der granulierten Erythrozyten. Am 6. 7. finden sie sich zum ersten Male, und zwar 3 auf 1000, am 16. 7., dem Tage des niedrigsten Körpergewichtes ist die größte Anzahl der basophilen Blutkörperchen zu beobachten, nämlich 15 auf 1000. Dann steigt das Körpergewicht, und damit zugleich sinkt die Zahl der granulierten Erythrozyten bis auf 7 in 1000. Die übrigen Verhältnisse wie bei Tier I und II.

Tier 4.

Tag	Körpergewicht in gr	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul. Blutkörperchen	Kot in gr	Urin in ccm	Bemerkungen
1914:									
18. 6.	2070	0	10,5	94,68	95	0	20	0	Vorversuch.
19. 6.		120					15	0	
20. 6.		„					35	110	
21. 6.		„					13	80	
22. 6.	2220	„	10,5	94,68	92,84	0	18	0	
23. 6.		130					34	0	
24. 6.		„					55	180	
25. 6.	2250	„	10,5	94,68	92,4	0	22	140	
26. 6.		„					38	0	
27. 6.		„					16	0	
28. 6.		„					52	110	
29. 6.	2200	„	8,3	94,68	94,4	0	7	0	Neue Saponin-Lösung.
30. 6.		„					22	70	
1. 7.		„					23,5	0	
2. 7.	2200	„	10	92,86	87,5	0	35	70	
3. 7.		„					20	0	
4. 7.		„					23	0	
5. 7.		„					15	140	
6. 7.	2050	„	14,3	90	83	0	31	90	
7. 7.		120					4	60	
8. 7.		„					10	0	
9. 7.	2070	„	14,3	92,4	80	0	21	90	
10. 7.		„					18	35	
11. 7.		„					13	0	
12. 7.		„					13,5	70	
13. 7.	2060	„	19	90,9	80	0	14	0	
14. 7.		„					19	20	
15. 7.		„					19,5	130	
16. 7.	2050	„	18	87,75	80	0	5	90	
17. 7.		„					20	0	
18. 7.		„					8,5	0	
19. 7.		„					9	140	
20. 7.	1975	„	17	90	83	0	21	0	
21. 7.		„					12	0	
22. 7.		„					19,3	109	
23. 7.		„					27,4	107	
24. 7.	1900	„	19	89	85,8	0	0	20	

Tag	Körpergewicht in g	Bleimenge in mg	NaCl-Lösung	NaOH-Lösung	Saponin-Lösung	Granul Blutkörperchen	Kot in g	Urin in ccm	Bemerkungen
25. 7.	1900	120					3,4	6,6	Fraktur des r. vord. Beines.
26. 7.		„					3	100	
27. 7.	1930	„	17	91,3	87,5	3	9,6	125	
28. 7.		„					15,7	50	
29. 7.		„					34,6	30	
30. 7.	2000	„	15	91,3	88,8	2	1,5	150	
31. 7.		„							
1. 8.		„							
	Wegen Kriegsausbruchs Unterbrechung des Versuchs.								
1915:									
8. 3.	Bleilähmung der Hinterbeine, gut genährt, keine granulierten Erythrozyten. Nach langem Suchen 1 diffus bläulich tingiertes Blutkörperchen.								
8. 6.	Abmagerung bes. des Hinterleibes, Gewicht 2600 g.								
16. 7.	Exitus. Gewicht 1950 g								

Es ist besonders merkwürdig, daß dieses Tier, das als einzige, abnorme Erscheinung während der Giftapplikation das Vorhandensein von 3 granulierten Erythrozyten auf 1000 aufwies, am 8. 3. 1915 von einer typischen Bleilähmung befallen wird, nachdem bereits am 1. 8. 1914 mit der Bleidarreichung aufgehört wurde. Das scheinbar widerstandskräftigste Tier erhält längere Zeit nach der akuten Vergiftung die Paresen. Sonst wenig Unterschiede von den übrigen Tieren.

c) Ergebnisse:

1. Die basophile Granulierung der Erythrozyten ist bei unseren Untersuchungen als erstes Symptom der Bleivergiftung aufgetreten, bevor noch Zeichen irgend welcher anderer Art zur Beobachtung gekommen sind; die Kurve der Zahlenverhältnisse der gekörnten Blutkörperchen verläuft umgekehrt wie die Kurve des Körpergewichts. Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß die granulierten Erythrozyten das feinste Kriterium

für die beginnende Bleiintoxikation sind und bestätigen vollständig die Angaben, die Johannes Schönfeld gemacht hat in seinem Artikel „Erfahrungen über den Wert der Blutuntersuchungen und ihre praktische Bedeutung“ (Med. Klinik, 1913, Nr. 20, S. 783). Dieser Autor kommt zu dem Resultate: Bei allen Kranken, die sichtbare Zeichen von Bleivergiftung aufweisen, ist basophile Körnelung der Erythrozyten vorhanden, und dieses Symptom hat sich auch praktisch zur Frühdiagnose stets bewährt.

2. Die so häufig und mit absoluter Sicherheit festgestellten Resistenzveränderungen der Erythrozyten konnten bei unsern Tieren trotz scharfer und präziser Methoden und trotz der längeren als sonst bei diesen Untersuchungen üblichen Beobachtungszeit nicht gefunden werden. Da das Fehlen dieser Symptome sich kombinierte mit dem Fehlen von Erscheinungen seitens des Darmtraktus, so liegt es nahe, den Ausfall der beiden sonst so charakteristisch auftretenden Symptome miteinander in Zusammenhang zu bringen. Durch diese zweifach negativen Befunde bilden unsere Untersuchungen eine Stütze für die auf einer positiven Beobachtung in einem Falle basierten Annahme Kißkalts, daß eine Parallele zwischen den Blutveränderungen und den Koliken des Darmes bestehe. Es ist nicht unmöglich, daß auch der von Orban berichtete Fall des Resistenzquotienten am 22. Versuchstage von 5,3 auf 1,66 durch die Lösung einer kolikartigen Obstipation bedingt ist (vgl. S. 14). Interessant ist auch die Mitteilung von A. Goetzl in den Wiener Arbeiten (1912, II. Heft, S. 52 ff.), die ungefähr so lautet: „ Die Hämatoporphyrinurie ist ein wesentliches, objektives Symptom der gewerblichen Bleivergiftung, da sie nur in 12 Prozent der Fälle vermißt wurde. Ihr Auftreten scheint mit der Bleikolik als solcher in einem innigen Zusammenhang zu stehen, da sie vorzugsweise bei Fällen von Saturnismus ohne bedeutende Verdauungsstörungen fehlte. Die Behauptung von Stokois und Nakari, derzufolge die Hämatoporphyrinurie nach der Kolik langsam abklingt,

besteht zu Recht, soweit es sich um Fälle mit schweren gastrischen Erscheinungen handelt, bei leichteren gastrischen Formen verschwindet sie rasch.“ Unsere Versuche sprechen dafür, daß für die Resistenzveränderungen im Blute ähnliche Bedingungen gelten, wie sie Goetzl für die Hämatoporphyrinurie ausführt — zumal ja die Hämatoporphyrinurie wohl erst die Folge der Resistenzschädigung der roten Blutkörperchen ist.

3. Siebenundeinhalb Monate nach Sistierung der Bleiapplikation tritt bei einem Tiere (s. S. 25), das während der akuten Vergiftung als einziges Symptom die basophil granulierten Erythrozyten aufwies, eine typische Bleilähmung auf. Die Hinterbeine wurden dauernd gestreckt nach vorn gehalten und magerten stark ab. Mit dieser Lähmung hält sich das Tier unter Gewichtsverlust noch über 4 Monate. Im Blute finden sich in dieser Zeit keine granulierten Erythrozyten, einmal kann nach längerem Suchen ein etwas diffus bläulich tingiertes, gequollenes Blutkörperchen festgestellt werden. In der Literatur finden sich analoge Angaben nicht, auch bei uns ist das Resultat ein Zufallsbefund. Die Umstände der Zeit erforderten im Anfange des August 1914 die Aufgabe der Versuche, die Bleifütterung wurde eingestellt. Das Tier wurde mit anderen Tieren im Stalle bei gewöhnlicher Nahrung gehalten, und am 8. März 1915 wurde vom Diener, der die Fütterung der Tiere besorgte, der Befund bemerkt und gemeldet. Wichtig erscheint uns gerade dieser Befund auch für die Begutachtungstätigkeit, da es ja leicht möglich ist, daß auch bei Menschen ähnliche Vorkommnisse eintreten können.

Vergleichen wir Ergebnis 1 mit Ergebnis 3, so erhellt mit Evidenz, daß die basophile Granulierung der roten Blutkörperchen, wenn sie sich auch als feines Kriterium für die beginnende und akute Bleiintoxikation erweist, als diagnostisches Hilfsmittel versagt bei mehr in chronischem Verlaufe eintretenden sekundären Spätersheinungen der Bleitoxikose.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Kißkalt, Direktor des hygienischen Instituts der Universität Königsberg, meinen ergebenen Dank auszusprechen für die Ueberweisung dieses so interessanten Stoffes zur Bearbeitung und für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Aufgabe. Auch Herrrn Dr. Friedmann, Assistenten am Institut, danke ich für einige technische Ratschläge, die mir beim experimentellen Teil zu statten kamen.

Lebenslauf.

Ich, Leo Münz, Jude, preußischer Staatsangehöriger, bin am 21. Mai 1892 als Sohn des Rabbiners Dr. J. Münz in Berent (Westpreußen) geboren. Drei Jahre besuchte ich die Volksschule, sechs Jahre das Progymnasium meiner Heimatstadt und drei Jahre das Gymnasium zu Preuß. Stargard, wo ich Ostern 1910 das Zeugnis der Reife erhielt. Dann bezog ich die Universität, um Medizin zu studieren. Ich studierte in Würzburg, Erlangen, Königsberg je drei, in Berlin ein Semester. Die ärztliche Vorprüfung legte ich am Ende des Sommersemesters 1912 ab, die ärztliche Staatsprüfung bestand ich im Sommersemester 1915.

Allen meinen Lehrern spreche ich meinen besten Dank aus.